8

Aus dem pathologischen Institut der Universität Zürich.

Über

Beginn und Wachstum des Carcinoms.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt der

hohen medizinischen Fakultät der Universität Zürich

von

Carl Wilh. Brunner, med. pract.,
von Winterthur.

Genehmigt auf Antrag des Herrn Prof. Dr. RIBBERT.

ZÜRICH
Druck: Art. Institut Orell Füssli.
1898.

Digitized by the Internet Archive
in 2018 with funding from
Wellcome Library

https://archive.org/details/b30594923

Aus dem pathologischen Institut der Universität Zürich.

Über

Beginn und Wachstum des Carcinoms.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt der

hohen medizinischen Fakultät der Universität Zürich

von

Carl Wilh. Brunner, med. pract.,
von Winterthur.

Genehmigt auf Antrag des Herrn Prof. Dr. RIBBERT.

ZÜRICH
Druck: Art. Institut Orell Füssli.
1898.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit.

I.

Über den Beginn des Carcinoms.

Über die Ätiologie der Geschwülste gehen die Ansichten der Autoren auseinander.

Während man bis heute fast allgemein angenommen hat, dass die Neubildungen durch eine einfache pathologische Wucherung von in normaler Weise in das Gewebe eingefügter Zellen entstehen, hat Cohnheim die Hypothese aufgestellt, dass die Entstehungen der Geschwülste auf der Wucherung von während des Fötallebens aus ihrem normalen Verbande abgesprengten und verlagerten Zell- oder Gewebskomplexen beruhe. Er wurde dazu hauptsächlich durch den nicht gerade seltenen Befund von Rhabdomyomen in der Niere und von Chondromen in der Parotis und dem Hoden geführt, also von Geschwülsten, die aus einem Gewebe bestehen, welches das Organ, aus dem sie entstanden sind, nicht besitzt.

Auch hatte schon vor ihm Virchow hervorgehoben, dass die Teratome aus im Fötalleben abgesprengten und verlagerten Gewebskeimen entstehen.

Die Ursache der Tumorentwicklung könnte nun, wenn wir die ersterwähnte Ansicht in's Auge fassen, eine verschiedenartige sein:

Entweder ist die primäre Ursache in einer abnormalen Steigerung der Proliferationsfähigkeit von Zellen zu suchen, oder man kann eine Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit des Bindegewebes, in dem der Tumor entsteht, als Grundlage für die Tumorentwicklung ansehen. Eine dritte Ansicht vereinigt diese beiden Theorien.

Virchow[1]) stellte die Steigerung der Proliferationsfähigkeit von Zellen in den Vordergrund und zog zu ihrer Erklärung mechanische und vor allem chemische Reizwirkungen heran. Diese Reizwirkungen wurden dann später, besonders bei der Carcinomentwicklung auch in Bakterien, von andern wieder in Protozoen vermutet.

Thiersch[2]) stellte in erster Linie für das Carcinom die Abnahme der Widerstandsfähigkeit des Bindegewebes als Grundbedingung für das Entstehen eines Tumors hin, indem er sich vorstellte, dass beim Carcinom die an-

---

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 14.

[2]) Der Epithelkrebs, 1865.

drängenden Epithelzellen im geschwächten Bindegewebe nicht mehr genügenden Widerstand fänden und deshalb proliferierten. Zur Festigung dieser Ansicht hob er besonders den Umstand hervor, dass das Carcinom gewöhnlich im höhern Alter entsteht, zu einer Zeit also, wo bereits eine Rückbildung der Gewebe eingetreten ist.

Diese beiden Theorien wurden dann von Hauser[1]) vereinigt zur Erklärung der Tumorentwicklung herangezogen. Er sagt: . . Man kann nicht bezweifeln, dass durch die Vereinigung beider Hypothesen das Wesen der Krebsentwicklung bis zu einem gewissen Grade unserm Verständnis näher gerückt ist.

Die Cohnheim'sche Hypothese fand anfänglich grossen Anklang, wurde aber später, besonders da sie sich nicht mit der Entwicklung der meisten malignen Tumoren besonders der meisten Carcinome in Einklang bringen liess, heftig angegriffen, so auch von Virchow, was dann zur Folge hatte, dass Cohnheim selbst seine Theorie mehr oder weniger aufgab.

Ribbert hat dann die Cohnheims'che Theorie wieder aufgenommen und weiter ausgebaut, indem er hervorhob, dass die Entstehung aller Geschwülste auf

---

[1]) Das Cylinderepithelcarcinom. Jena 1890.

Absprengung von Zellkomplexen aus ihrem Verbande und Verlagerung derselben in eine neue pathologische Umgebung zurückzuführen sei, dass aber solche Aberrationen nicht nur im Fötalleben, sondern auch postembryonal im spätern Leben sich ereignen könnten und zwar:

I. durch traumatische Einflüsse,

II. durch primäre Bindegewebswucherung, wie sie bei der Entzündung auftritt.

Bei der Entstehung des Carcinoms, von welcher Geschwulst im folgenden ausschliesslich die Rede sein soll, haben wir also nach Ribbert in Bezug auf die Art der Absprengung und Verlagerung von Gewebskeimen drei verschiedene Gruppen auseinander zu halten:

I. Es kann sich um eine Keimverlagerung im fötalen Leben handeln. Hieher gehören die Fälle, wo das Carcinom so früh auftrat, dass seine Entstehung in die Embryonalzeit verlegt werden muss; ferner gehören hieher die Fälle, wo das Carcinom mit einer Missbildung, die leicht Gelegenheit zu einer Absprengung und Verlagerung von Zellkomplexen geben kann, in Zusammenhang steht; ferner die Carcinome der Trachea an

der Bifurkation, deren Entwicklung fast von allen Autoren auf eine Entwicklungsstörung zurückgeführt wird.

II. Es können ferner die verschiedenartigsten traumatischen Einflüsse die Gelegenheit zur Absprengung und Verlagerung von Epithelien abgeben, was ja ohne weiteres verständlich ist.

III. Eine dritte und zwar die wichtigste Art der Absprengung und Verlagerung ist bedingt durch primäre Bindegewebswucherung. Die Art, wie dies geschieht, soll in dieser Arbeit an Hand von Präparaten beschrieben werden.

Bevor ich darauf eingehe, bleibt mir noch übrig, auf einen wichtigen Punkt in der Genese des Carcinoms aufmerksam zu machen:

Wenn wir nun als Grundbedingung der Krebsentwicklung eine Absprengung von Epithel aus seinem normalen Verbande und Verlagerung desselben in eine neue Umgebung ansehen, so müssen wir uns fragen: Wann entsteht nun aus diesen verirrten Keimen ein Carcinom und wann nicht? Die Erfahrungen beweisen uns nämlich zur Genüge, dass dies nicht immer der Fall ist.

Den grössten Einfluss auf das Wachstum der abgesprengten Keime hat wohl ihre Ernährung. Ist dieselbe irgendwie gestört, so wird wohl keine Proliferation, eher eine Rückbildung der Zellen eintreten; ist sie günstig, so kann eine Vergrösserung der Keime erfolgen.

Eine wichtige Rolle spielt dabei auch die Anpassungsfähigkeit der abgesprengten Zellen an ihre neue Umgebung. Denn selbst bei günstiger Ernährung sind die verlagerten Keime doch andern Einflüssen ausgesetzt in ihrer neuen pathologischen Umgebung als in ihrem normalen Verbande. Sie werden deshalb auch in ihrem Zellcharakter etwas verändert sein, und Ribbert schreibt ihnen damit einhergehend eine leichtere Proliferationsfähigkeit zu.

Es ist ferner anzunehmen, dass die Spannungsverhältnisse, unter denen die Zellen in ihren physiologischen Verbänden stehen, und welche sie dort an abnormer Vermehrung hindert, für die abgesprengten Keime andere, eventuell sogar günstigere sind und so eine Proliferation dieser Zellen begünstigen können.

Ribbert sagt in seinem neuesten Werke über die Genese des Carcinoms[1]): Somit wäre auch hier eine pri-

[1]) Biblioth. medic. C., Heft 5.

märe Trennung aus dem physiologischen Zusammenhange das Massgebende. Das Wirksame dieser Isolierung sehe ich darin, dass die abgesprengten Elemente der Herrschaft des Organismus nicht mehr unterliegen, vielmehr selbständig proliferieren, nachdem sie sich der neuen Umgebung angepasst haben.

Damit aber ein Carcinom entsteht, muss vorausgesetzt werden, dass die Epithelien, sei es in kleinern oder grössern Haufen, oder, was wirksamer sein dürfte, jede einzelne für sich, nicht nur von dem übrigen Epithel abgelöst, sondern zugleich aus dem normalen Zusammenhange mit dem Bindegewebe getrennt werden. Denn so lange dieser noch existiert, ist die Entwicklung eines nach dem normalen Typus gebauten Tumors, einer Dermoidcyste z. B. wahrscheinlicher als die eines Krebses.

Weiter unten sagt er:

Wenn Epithel im Zusammenhange mit dem zugehörigen Bindegewebe abgesprengt wird, so bildet sich ein Tumor, der die typischen Strukturen in der Hauptsache wiederholt: eine Dermoidcyste, eine Kiemengangcyste, ein Adenom etc. Dasselbe ist der Fall, wenn ein für sich abgelöstes Epithel in ein im übrigen unverändertes Bindegewebe gelangt und zu ihm in eine den gewohnten

Verhältnissen analoge Beziehung tritt. So entsteht ein Teil der Epithelcysten und der Cholesteasome.

Gelangt dagegen das Epithel in eine entzündlich veränderte Bindesubstanz, in welcher es zwischen den zahlreichen, lebhaft wachsenden oder das Gewebe infiltrierenden Zellen keine Gelegenheit findet zu einem den normalen Verhältnissen entsprechendem Wachstum, in welchem es aber ferner wegen der Hyperämie und der Bildung neuer Gefässe besser ernährt wird, so kann ein Carcinom entstehen. Die Epithelien dringen beliebig zwischen den andern Elementen vor, bis sie, in abgeschlossene Lymphwege gelangend, in kompakter Form weiterwachsen Wenn sich nicht unter allen Umständen ein Krebs entwickelt, so dürfte die Erklärung darin zu suchen sein, dass die Epithelien nicht zum vornherein im Bindegewebe für sich allein zu proliferieren vermögen, sondern dass sie sich vorher den neuen Verhältnissen anpassen müssen. Erst wenn sie sich an diese gewöhnt haben, erfolgt die lebhafte Wucherung.

Zweck dieser Arbeit ist, den bereits von Ribbert beschriebenen Präparaten ein für die Richtigkeit seiner Ansicht sprechendes, instruktives Präparat hinzuzufügen.

Das Präparat stammt vom Scrotum eines 46jährigen Mannes, der am 14. Dezember 1897 auf die chirurgische Klinik in Zürich behufs Operation aufgenommen wurde.

Der Krankengeschichte, die mir Herr Prof. Dr. Krönlein in gütigster Weise zur Benutzung überliess, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche, entnehme ich folgendes:

Anamnese. Der Vater des Patienten starb an einem „Gewächs", das operiert werden musste, worauf dann eine Blutvergiftung eingetreten sein soll. Die Mutter lebt und ist gesund.

Im Jahre 1880 machte Patient das Nervenfieber durch. Im August 1893 bekam Patient am ganzen Körper einen Ausschlag, der in grossen Knötchen von bläulichroter Farbe bestanden habe. Nach Behandlung mit einer grauen Salbe sei der Ausschlag in ca. vier Wochen zurückgegangen, nur auf der linken Seite des Hodensackes sei ein Geschwür zurückgeblieben, das auf Druck einen blutartigen Stoff entleert habe.

Trotz ärztlicher Behandlung wurde das Geschwür immer grösser, von borkigem Aussehen und schmerzte und brannte. Am 28. Dezember 1893 wurde dann das Geschwür, das der Arzt als ein Krebsgeschwür bezeichnet

haben soll, von demselben excidiert. Seither hatte Patient keine Beschwerden mehr, bis Mitte Novemher 1897. Die operierte Stelle sei zwar immer etwas gerötet gewesen und habe hie und da etwas „geflossen“, indem da kleine Risschen entstanden seien, die aber immer wieder unter Bildung eines kleinen Schorfes von selbst verheilt seien. Mitte November 1897 habe aber an derselben Stelle wie im Jahre 1893 ein neues Geschwür sich entwickelt, das ganz wie das frühere gewesen sei. Der konsultierte Arzt schickte dann den Patienten behufs Operation der Klinik zu.

Status präsens. Patient ist ein mittelgrosser, sehr kräftig gebauter Mann mit gut entwickelter Muskulatur. Keine Ödeme und Exantheme. Innere Organe gesund.

In der untern Hälfte des linken Scrotalsackes sieht man eine ca. thalergrosse ulcerierte Fläche.

Die Ränder dieser Stelle sind wallartig über die Mitte erhaben. Die ulcerierte Fläche selbst ist mit einem schmierig-eiterigen Belag bedeckt. Bei Druck auf die ulcerierte Stelle entleeren sich aus derselben weisse Zapfen.

Auf der rechten Hälfte des Scrotums besteht eine mit dem beschriebenen Geschwür in keinem Zusammen-

hang stehende, ca. 10 rappenstückgrosse circumscripte Hautverdickung, die keine Ulceration der Oberfläche zeigt.

Keine Schwellung der Inguinaldrüsen.

Diagnose. Das links von der Raphe liegende Geschwür wurde mit Bestimmtheit als ein zerfallenes Epithelialcarcinom angesehen; bei der auf der rechten Scrotalhälfte gelegenen Pachydermie hatte man Verdacht, dass es sich um ein beginnendes Carcinom handeln könnte, vielleicht um ein sog. Contact- oder Impfcarcinom, das durch direkte Infektion dieser Stelle von Seite des gegenüberliegenden Carcinomes entstanden sei. (Vide pag. 34.)

Beide Stellen wurden deshalb am 20. Dezember 1897 im Gesunden excidiert.

Die histologische Untersuchung der beiden Präparate bestätigte die Diagnosen.

Die Untersuchung des exulcerierten Tumors ergiebt folgendes:

In dem stellenweise sehr stark zellig infiltrierten, subepitheliaten Bindegewebe, das in verschieden dicken Strängen und Bündeln angeordnet ist, finden sich zahlreiche, unregelmässig in allen Richtungen verlaufende, oft verzweigte Züge von Epithelzellen, die z. T. nur aus wenigen Zellschichten bestehen, z. T. dicke Zellhaufen

sind. Diese Züge ziehen z. T. von der Oberfläche her tief in das Gewebe hinein. Man sieht ferner in dem Bindegewebe eingebettet die Durchschnitte vieler solcher Epithelstränge als solide Epithelzellkomplexe (Krebsnester) und ferner in mässiger Anzahl völlig abgeschnürte Alveolen von rundlicher oder ovaler Form. Dieselben lassen z. T. deutlich eine concentrische Schichtung und centrale Verhornung erkennen.

Das Deckepithel ist zum grossen Teil verlustig gegangen, nur am Rande des Tumors ist es noch erhalten, und lässt hier stellenweise eine leichte Verlängerung der Epithelzapfen erkennen. Wesentlich ist, und sehr schön an dem Präparate zu sehen, wie am Rande das noch nicht carcinomatöse Deckepithel den unter ihm wuchernden Tumor eine Strecke weit überdeckt, ohne mit dem Tumor in Verbindung zu stehen. In der Tiefe sind die Epithelien bereits zwischen die Muskelbündel der Tunica dartos hineingewachsen.

Die anatomische Diagnose muss, wie aus der Beschreibung hervorgeht, auf ein ulceriertes Plattenepithelialcarcinom gestellt werden.

Gehen wir zur Beschreibung der auf der rechten Scrotalhälfte gelegenen Hautverdickung über.

Bei schwacher Vergrösserung sieht man folgendes:

Das unversehrte Deckepithel über der verdickten Hauptpartie ist durch das gewucherte, stark zellig infiltrierte subepitheliale Bindegewebe im Vergleich zu den Randpartien ca. 1—2 *mm* in die Höhe gehoben. Von diesem Deckepithel ziehen teils längere, teils kürzere Epithelzapfen in das zellig infiltrierte Bindegewebe hinein; nirgends aber reichen diese Zapfen tiefer in das Gewebe hinein, als es zellig infiltriert ist. Diese Epithelzapfen erscheinen z. T. als grössere Zellkomplexe, teils als dünne, fadenartige Gebilde, die sich stellenweise verästeln. Ferner findet man zwischen den Bindegewebsbündeln grössere und kleinere isolierte Komplexe von Epithelzellen, sowie auch Alveolen, die z. T. mit dem Deckepithel durch dickere oder dünnere Epithelzapfen in Verbindung stehen, z. T. vollständig isoliert sind.

Über die Lage dieser Epithelien lässt sich dasselbe sagen, wie über die der vom Deckepithel herabziehenden Epithelleisten. Dieselben finden sich nur in den Schichten, in denen zellige Infiltration besteht.

Ferner lässt sich auch mit Bestimmtheit sagen, dass die untersten Enden der verlängerten Epi-

thelzapfen, sowie die isolierten Komplexe von Epithelien sich nie tiefer finden, als die untersten Enden der nicht verlängerten Zapfen des angrenzenden, nicht gehobenen Deckepithels.

Bei starker Vergrösserung:

Die zellige Infiltration des Bindegewebes besteht in einer starken Wucherung seiner zelligen Elemente. Die in demselben liegenden Epithelleisten erweisen sich z. T. gegen ihre Umgebung als deutlich abgegrenzt, indem die Epithelien sich von dem benachbarten Bindegewebe scharf unterscheiden; an andern Stellen wiederum ist die Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe verwischt, so dass man nicht deutlich sehen kann, wo beide Zellarten in einander übergehen. Man sieht an solchen Stellen, wie über und zwischen Epithelzellen Bindegewebezellen gelagert sind, so dass erstere durch letztere auseinander gedrängt erscheinen. Speciell solche Bilder scheinen uns für die Erklärung der Abtrennung und Verlagerung von Epithelien durch Bindegewebswucherung von grosser Wichtigkeit zu sein, indem sie uns zu folgendem berechtigtem Schlusse führen: Die wuchernden Bindegewebszellen drängen überall gegen die Epithelien heran, dringen sogar in die geordneten Verbände ihrer Zellen

hinein, wuchern hier weiter und sprengen schliesslich dieselben auseinander. Auf diese Weise können grössere oder kleinere Herde von Epithelien isoliert werden. Die Epithelzapfen sind z. T. mehr- bis vielschichtige Zellhaufen, z. T. bestehen sie aus nur 2—3 Lagen von Epithelzellen. Die Alveolen sind zum grossen Teil von typischem Bau. Sie sind koncentrisch geschichtet mit teilweise centraler Verhornung. An einzelnen Stellen der Präparate sieht man, wie schon erwähnt, die Alveolen durch Epithelzapfen mit dem Deckepithel in Verbindung stehend. Die Zapfen sind z. T. ganz dünne, aus wenigen Lagen zusammengesetzte Fäden, gegen die in erwähnter Weise die wuchernden Bindegewebszellen vordrängen.

Was haben wir nun vor uns? Als was für eine Bildung müssen wir die „Pachydermie“ bezeichnen?

Ich glaube mit Bestimmtheit aus dem Befund schliessen zu müssen, dass sie ein beginnendes Carcinom ist, und zwar deshalb, weil 1. dasselbe offenbar im Zusammenhang mit dem zuerst beschriebenen Tumor, der mit Sicherheit als ein Carcinom zu bezeichnen ist, entstanden ist, und weil wir 2. im Princip dieselben Verhältnisse haben wie im ersten.

Dagegen ist der Umstand, dass wir auf den Schnitten in der Tiefe völlig isolierte, atypische Komplexe von

Epithelien finden, nicht für die Diagnose „Carcinom“ zu verwerten, da, wie aus der Untersuchung von Serienschnitten hervorgeht, dieselben sich als die Schnittflächen der mit dem übrigen Epithel noch im Zusammenhang stehenden Epithelleisten erweisen, oder mit andern Worten eben nicht isoliert sind.

Das Präparat ist demnach wohl im Stande, uns über die Entwicklung des Carcinoms etwelchen Aufschluss zu geben.

Vor allem möchte ich betonen, dass nach dem Gesagten eine primäre Wucherung des Epithels und ein Tiefenwachstum der gewucherten Epithelpartien in das darunter liegende Gewebe auszuschliessen ist; denn würde es sich um ein solches handeln, so müssten wohl die untersten Enden der verlängerten Epithelleisten tiefer in das Gewebe hineindringen, als die nicht verlängerten der Nachbarschaft es thun, was ja nicht der Fall ist.

Das Primäre muss vielmehr die Bindegewebswucherung sein. Durch diese wird das Deckepithel als Ganzes gehoben, und damit einhergehend eine Verlängerung der Epithelleisten bedingt, was sich aus folgender Überlegung ergiebt: Durch die Hebung des Deckepithels werden in der Tiefe fester sitzende Zellen

oder Zellkomplexe der Epithelzapfen, weil in Verbindung mit dem übrigen Epithel, durch direkte Zugwirkung zur Proliferation angeregt, und so eine Verlängerung der Epithelleisten nach oben entsprechend der Hebung des Deckepithels bewirkt.

Mit diesen Ausführungen steht die Thatsache in Einklang, dass nirgends über normalem, nicht gewuchertem Bindegewebe eine Wucherung des Epithels und eine Verlängerung der Epithelzapfen zu konstatieren ist.

Es stimmen damit auch die Resultate, die Ribbert bei seinen Untersuchungen über die Genese des Carcinoms erhalten und die er in seinen frühern diesbezüglichen Arbeiten [1]) niedergelegt hat.

Das Präparat ist aber auch in anderer Beziehung sehr wichtig und instruktiv.

Es zeigt uns nämlich sehr deutlich, dass die Bindegewebswucherung den Anlass zur Absprengung und Verlagerung von Epithelien geben kann, und zwar auf zwei verschiedene Arten.

---

[1]) Virchows Archiv, Bd. 135.
Das pathologische Wachstum, 1895.
Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 1896.
Bibliotheca medica, C Heft 9.

1. Das sehr stark wuchernde Bindegewebe dringt überall gegen die in demselben liegenden Epithelzapfen heran, dringt in die geordneten Reihen ihrer Zellen hinein, wuchert hier weiter, indem es die Epithelzellen auseinandersprengt und bedingt dadurch vor allem die unregelmässige Form, die Verästelung dieser Zapfen.

Dabei kommt es vor, dass einzelne Epithelien oder Epithelzellkomplexe völlig aus ihrem normalen Verbande getrennt werden und so in eine neue, pathologische Umgebung geraten.

2. Es ist möglich, dass bei starker Hebung des Deckepithels, die wie beschrieben durch die subepitheliale Bindegewebswucherung bedingt ist, die Epithelzapfen im Wachstum nach oben nicht folgen können und deshalb losgerissen werden, oder also, dass sie so gedehnt werden können, bis es schliesslich zur Zerreissung derselben kommt, und wir dann in der Tiefe Epithel antreffen, das von dem übrigen ganz getrennt ist.

In den meisten Fällen werden wohl beide Faktoren, die Dehnung der Epithelzapfen, d. h. ihre Verjüngung und Lockerung ihrer Zellverbände, sowie das Eindringen der Bindegewebszellen zwischen die einzelnen Zellen resp. Zellkomplexe in Betracht kommen, um so mehr,

als die ausserordentliche Dehnung der Epithelreihen letzteres geradezu begünstigen muss.

Diese Dehnung der Epithelzapfen ist in unsern Präparaten sehr schön illustriert, indem wir, wie ich schon beschrieben habe, Zapfen antreffen, die aus 2—3 Lagen von Epithelien bestehen. An einzelnen Stellen stehen diese Fäden in Verbindung mit grössern Epithelkomplexen in der Tiefe. Hier würde also eine ganz geringe Dehnung dieser Zapfen genügen, um sie auseinander zu reissen, und wir würden in der Tiefe dann die abgesprengten, mit dem Deckepithel in keinem Zusammenhang mehr stehenden Epithelien antreffen.

Aus der Beschreibung des Präparates geht also mit absoluter Sicherheit hervor, dass eine entzündliche Wucherung des Bindegewebes eine Absprengung und Verlagerung von einzelnen Epithelzellen, sowie grösserer Komplexe solcher verursachen kann, d. h. dass die Aberration von Epithelkeimen, die Grundursache der Carcinomentwicklung, nicht nur im Fötalleben sich ereignen kann, sondern auch postembryonal, und zwar in Folge von einer Bindegewebswucherung, die wohl meist auf einer entzündlichen Störung desselben beruht.

II.

Über das Wachstum des Carcinoms.

Nachdem ich in dem ersten Teil meiner Arbeit über die erste Entstehung des Carcinoms, die meist nur von einer ganz beschränkten Stelle ausgeht, gesprochen, soll nun in folgendem vom Wachstum der ausgebildeten Geschwulst die Rede sein.

Über die Art, wie das Carcinoms sich vergrössert, d. h. wächst, bestehen zur Zeit zwei verschiedene Ansichten.

Die ältere lässt das Carcinom durch direkte Metaplasie des angrenzenden Epithels wuchern, d. h. dadurch, dass die angrenzenden Epithelzellen direct durch Umwandlung zu Krebszellen werden. Durch Proliferation dieser umgewandelten Zellen wird eine Verdickung des Epithels und eine Verlängerung der Epithelzapfen, also ein Tiefenwachstum des Epithels bedingt.

Im Gegensatz zu dieser Ansicht, giebt Ribbert in seinen Arbeiten über das Carcinom an, dass sowohl die primäre, wie die durch Metastase entstandene Krebsgeschwulst aus sich selbst herauswachse unter Vermehrung ihrer eigenen Zellen und unter Verdrängung der anliegenden Gewebe. Durch diese Wucherung verfallen die anliegenden Teile der Druckatrophie und gehen so zu Grunde, wodurch für das wachsende Carcinom immer mehr Raum geschaffen wird.

Diese Ansicht ist aber von verschiedenen Autoren, besonders von Hauser bekämpft worden, und zwar hat letzterer den Einwand erhoben, dass es unzweifelhaft Fälle gäbe, wo die Grenze zwischen Carcinom und noch normalem Epithel histologisch keine scharfe sei. Wenn das Carcinom nur durch Proliferation seiner eigenen Zellen wachsen würde, musste es sich in jedem Falle von dem noch nicht carcinomatösen Epithel abgrenzen lassen.

Ich möchte nun hier versuchen, die Ribbert'sche Ansicht, sowie die gegen dieselbe in's Feld geführten Einwände an Hand von Präparaten etwas zu beleuchten.

1) In dem oben beschriebenen beginnenden Carcinom ist das Deckepithel durch eine Bindegewebswucherung in die Höhe gehoben. Es bestehen hier noch nicht die aus-

gesprochenen Eigenschaften eines Carcinoms, aber doch muss der Tumor schon jetzt als ein Carcinom angesehen werden, was aus der oben geschilderten Beschreibung des Tumors hervorgeht.

In diesem Fall nun muss das Epithel, das ja nur als Ganzes gehoben ist, am Rande doch einfach in das nicht durch Bindegewebswucherung gehobene, normale Epithel übergehen, ohne histologisch nachzuweisende Unterschiede zu zeigen.

2. Die mikroskopische Untersuchung der Randpartie des zuerst beschriebenen ulcerierten Carcinoms zeigt uns, wie vom Geschwürsrande an das unversehrte Deckepithel den unter ihm wuchernden Tumor eine Strecke weit überdeckt, ohne selbst carcinomatös verändert zu sein.

Das subebitheliale Bindegewebe ist stark zellig infiltriert. Diese Infiltration des Bindegewebes erstreckt sich sogar über die Tumorgrenzen hinaus und ist noch eine Strecke weit unter der normalen Epitheldecke in dem nicht mehr carcinomatösen Gewebe der Umgebung zu konstatieren. Die Epithelzapfen des benachbarten Deckepithels sind meist etwas verlängert, doch ohne Zusammenhang mit den unter ihm liegenden Carcinom-

partien. Die Verlängerung der Epithelzapfen könnte die Deutung zulassen, dass am Rande der Hautcarcinome ein Tiefenwachstum des Epithels stattfinde, was aber zweifellos unrichtig ist. Vielmehr wird diese Verlängerung der Epitheleisten und die damit zusammenhängende Proliferation ihrer Zellen bedingt sein durch die Hebung des Deckepithels, die ihrerseits wieder als eine Folge einer primären Wucherung des subepithelialen Bindegewebes aufzufassen ist, in analoger Weise, wie ich dies bei der Entstehung des Carcinoms beschrieben habe. Mit dieser Erklärung steht auch die Thatsache in Einklang, dass nur über zellig infiltriertem Bindegewebe eine Wucherung der Epithelien stattfindet. Ferner deutet der Umstand, dass das nicht carcinomatöse Deckepithel den ausgebildeten Tumor eine Strecke weit überdeckt, ohne in irgendwelchem Zusammenhang mit ihm zu stehen, daraufhin, dass das Carcinom nicht durch eine Wucherung und Tiefenwachstum der angrenzenden Epithelien sich vergrössert, sondern aus sich selbst herauswächst unter Vermehrung seiner eigenen Krebszellen. In diesem Falle also hat er sich von der Seite her unter die normale Epitheldecke vorgeschoben, was auf den Schnitten auch daraus schon zu sehen ist, dass er gegen das normale Deckepithel absolut scharf abgegrenzt erscheint.

Betrachten wir die Stelle, wo am Geschwürsrande das carcinomatöse Epithel in das normale Deckepithel direkt überzugehen scheint, so sehen wir, dass auch hier die Grenze zwischen beiden scharf ist, indem die Zellen des Carcinoms im Vergleich zu denen des normalen Epithels dunkler erscheinen. Man sieht auf der einen Seite die dunkleren Zellen des Carcinoms, die in einer zur horizontalen Epitheldecke etwas schief verlaufenden, ziemlich geraden Linie enden, und gerade daran anschliessend Zellen, die denen des unversehrten Deckepithels in seinem peripheren Verlaufe absolut gleich sind. Es besteht also auch hier eine scharfe Grenze der einen Zellart gegen die andere, was nicht der Fall sein könnte, wenn das normale Epithel durch Metaplasie zu Krebsepithel würde. Auf einen weitern Punkt, die sekundäre Verwachsung von Carcinom und Deckepithel, wodurch dann wiederum ein Tiefenwachstum vorgetäuscht wird, will ich bei Beschreibung eines weiteren Präparates, eines in der ersten Zeit seiner Entwicklung stehenden Lippencarcinoms aufmerksam machen.

3. Die histologische Untersuchung von Schnitten, die von diesem durch Operation gewonnenen Tumor gemacht wurden, ergiebt im Princip dieselben Verhältnisse, wie

ich sie für das ulcerierte Carcinom des Scrotums beschrieben habe.

Der Tumor ist nicht ulceriert, sondern an der freien Fläche durch eine dünne continuierliche Epidermisschicht abgeschlossen, die mit einer dicken Lage verhornter Zellen bedeckt ist. Die dünne Oberflächenschicht stösst beiderseits in gleicher Höhe an die normale Epidermis an und bei schwacher Vergrösserung sieht es so aus, als ginge sie ohne Grenze darin über.

Wir finden auch hier wieder Epithel und Bindegewebe in höchst unregelmässiger, atypischer Weise miteinander kombiniert. Vor allem fallen wiederum die langen, unregelmässig verlaufenden, oft verästelten Epithelzapfen auf, die in einem stark zellig infiltrierten Bindegewebe liegen. Ferner finden wir in grosser Anzahl kleinere und grössere Epithelzellkomplexe, teils in Form von runden Alveolen, teils in Form solider Zellnester, die oft in Zusammenhang mit den Epithelzügen, oft ganz isoliert sind. Betrachten wir nun die an diesem Präparate besonders instruktiven Grenzpartien, d. h. die Stellen, wo Carcinom und normale Haut einander berühren. Man sieht hier wie das Carcinomepithel in schmalen, unregelmässig verlaufenden Zügen in das zellig infiltrierte Bindegewebe der Nachbarschaft zieht, und zwar unter der noch

gesunden Epitheldecke, die, wie oben beschrieben, höchstens durch Bindegewebswucherung gehoben, aber nicht carcinomatöser Natur ist. Das Epithel überzieht auch hier wie im frühern Präparate das sicherlich carcinomatöse Gewebe, ohne selbst Carcinom zu sein.

Schon daraus geht mit Sicherheit hervor, dass am Rande des Carcinoms kein Tiefenwachstum des Epithels stattfindet, dass vielmehr, wo wir einen Zusammenhang der Krebsepithelien mit den Deckepithelien treffen, wie es in diesen Präparaten sehr schön zu sehen ist, dieser ein sekundärer, d. h. durch Heranwachsen des Carcinoms an das normale Gewebe entstanden sein muss.

Gehen wir nun von diesem Gesichtspunkte aus, so können wir wohl mit Sicherheit in den meisten Fällen erwarten, dass die Grenze zwischen Carcinom und normalem Gewebe eine scharfe sei.

Diese auf Grund einer einfachen Überlegung gemachte Forderung wird in unsern Präparaten vollauf befriedigt. Wir sehen schon bei schwacher Vergrösserung, wie das bei der Färbung mit Hämalaun und van Gieson mehr rötliche Deckepithel sich von den direkt anstossenden tiefblauen Carcinomepithelien abgrenzt. Stellen wir eine

Stelle, wo sich beide berühren mit starker Vergrösserung ein, so erscheint die Grenze noch schärfer, indem die Kerne der Krebszellen grösser und viel dunkler erscheinen als die der Epidermiszellen, weil sie chromatinreicher sind.

Eine solche scharfe Abgrenzung beider Epithelien gegen einander steht mit der Ribbert'schen Theorie, dass das Carcinom aus sich selbst gegen die andern Gewebe herauswachse, in völligem Einklang, widerlegt aber die Annahme einer Metaplasie.

Denn, würde eine solche stattfinden, so müsste der Übergang von normalem zu Krebsepithel ein allmählicher und dies auch histologisch zu konstatieren sein.

Ich möchte jetzt an dieser Stelle noch auf einen leicht zu irrtümlicher Deutung führenden Punkt hinweisen.

Wir sehen in dem Präparate, wie vom Deckepithel zahlreiche, unregelmässig geformte und verlaufende Krebszapfen in die Tiefe ziehen. Diese langen Epithelreihen scheinen bei oberflächlicher Betrachtung wohl im Stande zu sein, die Lehre vom Tiefenwachstum des Epithels zu stützen. Allein bei genauer Untersuchung erkennen wir auch hier, wie sich das dunkelgefärbte Krebsepithel scharf gegen das mehr rötliche Deckepithel abgrenzt, was wiederum

absolut dagegen spricht. Denn bei einer Wucherung des Deckepithel würden wohl nur gleiche und nicht histologisch scharf von ihm zu differenzierende Zellen entstehen.

Es handelt sich also auch hier um ein Vordringen des Tumors in die Umgebung, das lediglich durch Proliferation seiner eigenen Zellen zu Stande kommt. Dabei kann es vorkommen, dass Carcinomepithel sich an das normale Epithel anlegen kann, so dass Bilder entstehen können, die ein Tiefenwachstum des Epithels vortäuschen.

An den Stellen, wo das carcinomatöse Epithel am Rande in normales Deckepithel übergeht, ist der Übergang der einen Epithelart in die andere, oder also die Grenze zwischen beiden nicht immer leicht zu sehen, so dass es bei oberflächlicher Betrachtung den Anschein erwecken kann, als gingen die beiden Zellarten allmählich in einander über. Bei starker Vergrösserung haben wir aber immer eine scharfe Abgrenzung nachweisen können, indem die beiden Zellarten sich deutlich von einander unterscheiden.

Gerade in dieser Hinsicht leicht zu Täuschung führende Bilder geben Stellen, wo durch das starke Vor-

drängen des Carcinoms Nekrose entstanden ist, wie wir auch an unsern Präparaten konstatieren können. Dabei sehen wir aber, dass das Carcinom sich von der nekrotischen Partie deutlich abhebt.

Durch das starke Wuchern des Carcinomepithels kann nämlich ein Teil normalen Epithels durch den Druck in seiner Ernährung so gestört sein, dass es nekrotisch wird. So vor allem, wenn Carcinomgewebe unter das normale Epithel wuchert und dies dadurch so geschädigt wird, dass seine Ernährung nicht mehr ausreicht. In diesem Fall kann nun die Grenze zwischen beiden mehr verwischt erscheinen, doch wird sie wohl immer zu finden sein, wenn man sich erinnert, dass sie in diesem Falle eben eine mehr horizontale und unter der nekrotischen Partie zu suchen ist.

Wir sehen daraus, dass die von Ribbert aufgestellte Theorie über das Wachstum des Carcinoms durch die Thatsache gestützt wird, dass normales Epithel und Krebsepithel sich meist scharf von einander abgrenzt. Nur beim beginnenden Carcinom, d. h. zu der Zeit, wo das Carcinom noch durch Bindegewebswucherung entsteht, ist eine scharfe Abgrenzung zwischen normalem und gehobenem Epithel aus leicht begreiflichen Gründen unmöglich.

Diese scharfe Abgrenzung ist aber oft schwer zu sehen, doch ist es uns immer gelungen, dieselbe nachzuweisen.

Diese Thatsache macht nun die Auffassung der Metaplasie, d. h. der Umwandlung des normalen Epithels zu Krebsepithel geradezu unmöglich, während sie für die Ribbert'sche Ansicht, dass das Carcinom sich durch Proliferation seiner eigenen Krebszellen vergrössert, eine wertvolle Stütze ist.

Zum Schluss möchte ich die Aufmerksamkeit noch auf einen weitern Punkt lenken. Wir müssen uns zu diesem Zwecke nochmals die beiden beschriebenen Carcinome des Scrotums vor Augen halten. Es wird nämlich die Frage an uns gestellt, ob die auf der rechten Seite der Raphe gelegene Pachydermie vielleicht nicht ein sog. Impfcarcinom sei, wie sie in der Litteratur beschrieben sind, und die folgendermassen entstehen:

I. Entweder handelt es sich um eine Implantation von eigentlichem Krebsgewebe an eine mit dem primären Krebs in keinem Zusammenhang stehende Stelle, also um einen Vorgang, der den Reverdins'chen Implantationen von Hautstücken analog ist.

Diese Entstehungsweise ist in unserm Fall nicht anzunehmen, da, wie aus der Beschreibung der Präparate klar hervorgeht, die in Frage kommenden Epithelgebilde lediglich aus der an Ort und Stelle befindlichen Epidermis hervorgehen.

II. Die carcinomatöse Stelle giebt durch direkte Infektion einer gesunden benachbarten Stelle Veranlassung zu einer primären entzündlichen Bindegewebswucherung und zu daraus eventuell resultierender Krebsentwicklung.

Über den kausalen Zusammenhang von primärer Bindegewebswucherung und der Entstehung eines Carcinoms war oben die Rede.

Ob dieser Modus bei der Genese des zweiten Carcinoms im Spiele war, lässt sich jetzt kaum mehr mit Sicherheit entscheiden.

Es scheint mir jedoch am wahrscheinlichsten zu sein, dass die Entstehung des zweiten Carcinoms auf dieselbe primäre Ursache (wahrscheinlich auf eine durch irgend ein entzündungserregendes Moment hervorgerufene entzündliche Veränderung) zurückzuführen ist, die auch zur Entwicklung des gegenüberliegenden Krebses geführt hat.

Am Ende meiner Arbeit angelangt, erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Ribbert, für die gütige Überlassung der Präparate und die freundliche Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.